

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор ФГБОУ ВО «Российский
университет медицины» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

Крихели Нателла Ильинична

2024г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации в диссертационный совет 21.3.054.03 при ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России о научно-практической ценности диссертационной работы Егорян Лидии Борисовны «Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки)

Актуальность темы выполненной диссертационной работы

Благодаря заметным успехам в изучении патогенеза хронических миелопролиферативных новообразований (ХМПН) на молекулярном уровне, совершенствованию методов диагностики и появлению целого ряда таргетных препаратов, изменяется прогноз у пациентов с данной группой нозологий, а именно наблюдается увеличение общей выживаемости и качества жизни пациентов.

Изменение глазного яблока при ХМПН происходит вследствие прямой инфильтрации неопластическими клетками тканей орбиты и глаза или вторичных гематологических нарушений, таких как гипервязкость крови. анемия, тромбоцитопения или развитие оппортунистических инфекций. К

таким офтальмологическим проявлениям, связанным с гематологическими аномалиями, относят преходящие нарушения микрососудистого кровообращения с развитием обратимых нейроофтальмологических симптомов, а также более серьёзные нарушения, угрожающие зрению - микроаневризмы сосудов сетчатки, ишемические ватообразные очаги, преретинальные, интратретинальные, субретинальные кровоизлияния, кровоизлияния в стекловидное тело, ангиопатия сетчатки, окклюзии вен, артерий сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН). В настоящий момент опубликованные работы по изучению изменений органа зрения при ХМПН на фоне терапии немногочисленны. Однако известно, что современные лекарственные препараты обладают целым рядом токсических явлений, в том числе с развитием ишемических и геморрагических осложнений (ишемической болезни сердца, головного мозга, инфаркта миокарда и др.).

Применение современного офтальмологического оборудования позволило автору доказать эффективность и безопасность таргетной терапии в лечении хронического миелолейкоза (ХМЛ) и первичного и вторичного миелофиброза (МФ) со стороны органа зрения, изучить гемоперфузию и сосудистую плотность сетчатки и диска зрительного нерва (ДЗН), провести анализ на наличие мутации JAK2V617F в периферической крови у пациентов с окклюзией центральной вены сетчатки (ЦВС), а также разработать рекомендации для офтальмологического ведения пациентов с данными нозологиями и окклюзией ЦВС или её ветвей. В связи с вышеизложенным, актуальность темы диссертационной работы Егорян Л.Б. не вызывает сомнений.

Научная и практическая ценность диссертации

В диссертационной работе автором определены и продемонстрированы частота и разнообразие офтальмологических проявлений на значительной когорте больных ХМПН как в дебюте заболеваний, так и в процессе лечения, доказана зависимость частоты и выраженности глазных проявлений от клинико-гематологических параметров при миелофиброзе и хроническом

миелолейкозе. Впервые были исследованы ассоциации степени тяжести глазных проявлений с наличием мутаций JAK2V617F, CALR, MPL, недрайверных мутаций генов эпигенетической регуляции, транскрипторов и сплайсинга у пациентов с ХМПН и показано негативное влияние мутации JAK2V617F на состояние глаза. Впервые описана частота выявляемости Ph-негативных ХМПН среди офтальмологических пациентов с окклюзией ЦВС или ее ветвей.

Для клинической практики предложена схема диагностики и ведения пациентов в дебюте ХМПН с тромботического события в виде окклюзии центральной вены сетчатки или её ветвей, основанная на определении уровня мутантного аллеля JAK2V617F в периферической крови. Также предложена схема офтальмологического контроля и мониторинга состояния пациентов с ХМПН на фоне терапии с помощью офтальмологических параметров (плотности гемоперфузии и сосудистой плотности поверхностного и глубокого капиллярных сплетений сетчатки, слоя хориокапилляров и глубокого слоя хориоидеи, светочувствительности сетчатки в макулярной области).

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендации

Все научные положения диссертации четко сформулированы, аргументированы, соответствуют цели и задачам работы, подтверждены использованием достаточного объема клинического материала, включающего результаты обследования 158 пациентов с ХМПН (миелофиброзом и хроническим миелолейкозом), 53 пациента с окклюзией ЦВС или её ветвей и 30 здоровых лиц. Достоверность полученных результатов обусловлена применением в диссертации грамотно спланированного протокола исследования, включившего в себя современные методы офтальмологической и лабораторной диагностики.

Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практических конференциях и конгрессах: на VII. VIII

IX Ежегодных научно-практических конференциях молодых ученых (04.02.2022, 03.02.2023, 09.02.2024, Москва); XIII конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (01.06.2022, Москва); Научно-практической конференции «Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения» (22.04.2023, Москва); Московском онкологическом форуме (15-17.06.2023, Москва); XVII Научно-практической конференции с международным участием «Современная гематология. Проблемы и решения» (09-11.11.2023, Москва); Научно-практической конференции «Офтальмология раннего и серебряного возраста» (23.11.2023, Москва); III Научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению гематологических заболеваний» (01-03.02.2024, Москва); Объединенном VII конгрессе гематологов России, IV конгрессе трансфузиологов России (11-13.04.2024, Москва); II Российском конгрессе «Безопасность фармакотерапии 360°: NOLI NOCERE!» (21-24.05.2024, Москва).

Содержание диссертационной работы отражено в 8 печатных работах, из них 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 3 – в изданиях, включенных в международную базу данных и систему цитирования SCOPUS и 3 тезиса.

Значимость полученных результатов для развития соответствующей отрасли науки и практики

Диссертационная работа Егорян Л.Б. имеет высокую научную и практическую значимость.

В результате теоретического анализа исследуемой темы были получены данные об офтальмологических проявлениях первичного миелофиброза (ПМФ) и ХМЛ в дебюте заболевания, а также в процессе лечения МФ цитостатическим препаратом гидроксикарбамид, таргетной терапией руксолитинибом, ХМЛ - таргетной терапией иматинибом и нилотинибом, проведён сравнительный анализ.

Доказанная зависимость частоты и выраженности глазных проявлений с клинико-гематологическими параметрами, генетическими маркерами при МФ и ХМЛ, вносят значительный вклад в расширение представлений о возможностях и эффективности персонализированного подхода к ведению пациентов с указанной патологией.

Был разработан алгоритм диагностики и офтальмологического ведения пациентов с МФ и ХМЛ и больных с окклюзией ЦВС и её ветвей без установленного диагноза ХМПН с помощью офтальмологических параметров и определения мутации JAK2V617F.

Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику Московского городского офтальмологического центра ГБУЗ Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ.

Основные научные положения диссертационной работы используются в научно-педагогической работе кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа Егорян Л.Б. построена по традиционному плану, состоит из введения, обзора литературы, материала и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 212 источников: 16 отечественных и 196 зарубежных. Диссертация изложена на 169 страницах печатного текста, иллюстрирована 20 таблицами 31 рисунком.

Во введении диссертант приводит обоснование актуальности проведенного научного исследования, четко сформулированы цель и задачи работы. Представленная цель работы соответствует теме диссертации, а поставленные задачи обеспечивают ее реализацию.

В первой главе описаны этиопатогенез, классификация, осложнения и факторы риска ХМПН, описанные офтальмологические проявления ХМПН,

известные побочные офтальмологические явления лечения ХМПН. Отдельное внимание уделено роли молекулярно-генетического исследования и наличию драйверных мутаций в генах JAK2, CALR, MPL. Во второй главе содержится полная характеристика обследованных пациентов, описаны методы обследования, лечения, статистической обработки и анализа полученных данных. В третьей главе представлен анализ собственных результатов исследования пациентов с ПМФ, посттромбоцитемическим и постполицитемическим миелофиброзом в дебюте заболевания, при терапии гидроксикарбамидом и руксолитинибом, больных в дебюте ХМЛ, при терапии иматинибом и нилотинибом и результаты поиска мутации JAK2V617F у пациентов с дебютом окклюзии центральной вены сетчатки или её ветвей.

Выводы и практические рекомендации логично вытекают из основных положений работы, отражают основные результаты выполненного исследования, полностью соответствуют поставленным задачам.

Замечания по работе

Принципиальных замечаний по работе Егорян Л.Б. «Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований» нет.

Заключение

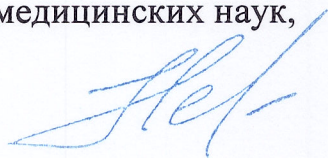
Таким образом, диссертация Егорян Лидии Борисовны на тему «Офтальмологические проявления хронических миелопролиферативных новообразований», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Мошетовой Ларисы Константиновны и доктора медицинских наук Виноградовой Ольги Юрьевны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение актуальной научной задачи - изучение офтальмологических проявлений хронических миелопролиферативных новообразований (миелофиброза и хронического миелолейкоза в дебюте заболевания и в процессе терапии) с целью создания

алгоритма офтальмологического обследования больных данными нозологическими формами.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 30.07.2014 № 723, от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, от 20.03.2021 № 426, от 11.09.2021 № 1539), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Егорян Л.Б. достойна присуждения искомой степени по специальностям 3.1.5. Офтальмология (медицинские науки), 3.1.28. Гематология и переливание крови (медицинские науки).

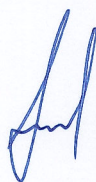
Отзыв составили:

Заведующий кафедрой глазных болезней
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России, доктор медицинских наук,
академик РАН



В.В. Нероев

Заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор



В.В. Евдокимов

Подпись Нероева В.В. и Евдокимова В.В.
«ЗАВЕРЯЮ»

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Ю.А. Васюк

« 25 » ноября 2024г.

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России,
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет медицины» министерства здравоохранения Российской Федерации
Юридический и почтовый адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская д. 4 Тел.: +7 (495) 609-67-00
e-mail: info@rosunimed.ru